

K.-S. Delank, J. Baghdadi.¹ ¹Department für Orthopädie, Unfall- und Wiederherstellungschirurgie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

19. April 2018

Chirurgische Therapie bei Knochenmetastasen

Maligne Metastasen sind die häufigsten Tumorbefunde des Knochens. Die Frage, wie Knochenmetastasen korrekt versorgt werden, stellt sich bei fortschreitender Alterung der Bevölkerung und der damit einhergehenden Prävalenzsteigerung von Tumorerkrankungen immer häufiger. Die möglichen Therapieoptionen reichen von der konservativen Therapie über minimal-invasive Verfahren, wie z.B. die Radiofrequenzablation, bis hin zu offenen Resektionstechniken und Stabilisierungsverfahren. Die Indikationsstellung sollte dabei stets dem individuellen Zustand sowie den Wünschen und Bedürfnissen des Patienten gerecht werden. Der vorliegende Artikel gibt einen Überblick über den aktuellen wissenschaftlichen Stand der chirurgischen Knochenmetastasentherapie und informiert über die verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten.

Epidemiologie

Maligne Metastasen sind mit Abstand die häufigsten Tumorbefunde des Knochens. Der Knochen selbst stellt (nach Lunge und Leber) die dritthäufigste Metastasenlokalisation des Körpers dar (1). Schätzungsweise 30-70% aller Tumorpatienten entwickeln im Krankheitsverlauf Skelettmetastasen (2). Besonders betroffen sind Brust-, Prostata- und Lungenkrebs-Patienten. Knochenmetastasen können sich als osteolytisch, blastisch oder als Mischformen präsentieren. Am häufigsten handelt es sich um Wirbelkörpermetastasen, jedoch können prinzipiell alle Knochen betroffen sein (3). Bei Erstdiagnose eines sekundären malignen Knochenbefundes besteht in 90% der Fälle bereits eine multiple Metastasierung des Primarius.

Klinische Vorstellung

Die initiale Vorstellung des Patienten kann auf Grundlage unterschiedlicher Symptome erfolgen. Während sich ein Großteil der Betroffenen mit Knochenschmerzen vorstellt, kann in anderen Fällen eine akute neurologische Symptomatik zur Vorstellung führen oder eine Knochenmetastase im Tumorstaging aufgefallen sein.

Neben einer akribischen Erfragung der Vorerkrankungen und Voruntersuchungen ist auch eine detaillierte Schmerzanamnese unerlässlich. Besonders ein dumpfer Dauerschmerz, der auch in Ruhe nicht verschwindet, sollte an metastatische Knochenläsionen denken lassen.

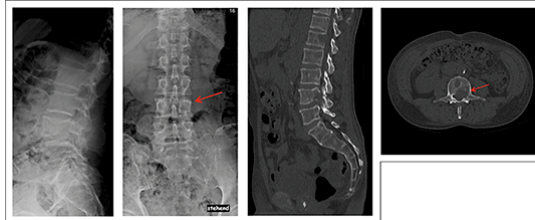
In der körperlichen Untersuchung können Schwellungen, Ulzerationen, Deformitäten oder

klinische Frakturzeichen auffällig sein. Weiterhin gilt es den Bewegungsumfang der betroffenen Gelenke zu dokumentieren und auf periphere Sensibilitäts-, Motorik- oder Durchblutungsstörungen zu achten.

Diagnostik

Sollte noch keine Bildgebung erfolgt sein, stellt das konventionelle Röntgen die Basis der weiteren Diagnostik dar. Hiermit können in vielen Fällen bereits pathologische Frakturen erkannt oder die verdächtige Läsion weiter charakterisiert werden (Abb. 1). Dies trifft insbesondere für die Lage und Abgrenzbarkeit gegenüber dem betroffenen Knochen und dem Ossifikations- und Sklerosierungsstatus zu. Eine Schnittbildgebung der betroffenen Region mittels CT und/oder MRT kann zur weiteren Evaluation des Frakturrisikos sinnvoll sein (siehe unten).

Abb. 1: Osteolyse an der Basis der Bogenwurzel L4 links. Bereits im nativen a.p.-Röntgenbild bei genauer Betrachtung auffällig.



Da es sich bei malignen Knochenbefunden nur selten um primäre Knochentumoren handelt, gilt es den Ursprungsherd zu finden. Hierfür bietet sich insbesondere die Kontrastmittel-unterstützte Computertomographie Thorax-Abdomen-Becken an. Weiterhin können eine Skelettszintigraphie und/oder ein Ganzkörper-PET/CT sinnvoll sein. Grundsätzlich gilt, dass osteolytische Metastasen im FDG-PET/CT und osteoblastische Metastasen in der Skelettszintigraphie besser darstellbar sind. Darüber hinaus ist die Sensitivität der beiden Untersuchungsmethoden sehr von der Entität des Tumors abhängig. So gilt z.B. die PET/CT-Untersuchung heute für Bronchial- und Nierenkarzinom als die sensitivere Untersuchungsmethode (4).

Auch wenn verschiedene Tumorentitäten in der radiologischen Bildgebung unterschiedlich imponieren können, kommt der histologischen Sicherung des Befundes eine bedeutende Rolle zu. Sie sollte jedoch erst nach dem diagnostischen Staging erfolgen, da insbesondere bei Sarkomen eine inadäquate Biopsie zur Verteilung der Tumorzellen führen und die vollständige (weite) Tumorresektion beeinträchtigen oder sogar unmöglich machen kann (5). Bei Verdacht auf Nierenzell- oder Schilddrüsenkarzinome kann weiterhin eine vorherige Embolisation zur Verringerung des Blutverlustes beitragen (6, 7).

Nach abgeschlossener tumorspezifischer Diagnostik steht dann die Frage nach der geeigneten Therapie im Vordergrund. Eine interdisziplinäre Therapieplanung ist unter Beachtung der patientenindividuellen und tumorspezifischen Situation unerlässlich (8).

Therapieziele

Die Diagnose „Knochenmetastase“ geht im Regelfall mit einer palliativen Therapieintention einher. Wichtigstes Ziel ist in diesem Fall der Erhalt der Lebensqualität. Zu diesem Zweck soll die operative Belastung für den Patienten minimiert und eine frühzeitige Mobilisation angestrebt werden. Es gilt Komplikationen wie Lokalrezidive, Infektionen oder Materialversagen und somit auch Revisionseingriffe zu vermeiden (9). In vielen Fällen, allen voran bei asymptomatischen Knochenläsionen ohne Frakturgefährdung, muss ein operativer Eingriff kritisch hinterfragt werden. Besonders der Einsatz von Bisphosphonaten und Radio-/Chemotherapie ist dann vielversprechend.

In anderen Fällen muss jedoch ein kurativer Therapieversuch unternommen werden. Die Entscheidung für oder gegen ein bestimmtes Vorgehen ist jedoch keineswegs trivial und bedarf unter anderem der Kenntnis der Patienten-individuellen Krankheitsprognose.

Prognoseabschätzung

Besonders die Tumorentität und das Vorhandensein viszeraler Metastasen haben sich diesbezüglich als entscheidende Faktoren herauskristallisiert (10). Auch der Tokuhashi-Score (11) kann bei der Therapieplanung behilflich sein (Tab. 1). Bei ≥ 9 Punkten wird eine radikale Tumor- und Metastasenresektion empfohlen, bei ≤ 5 Punkten sollte ein palliatives Vorgehen gewählt werden.

Tab. 1: Tokuhashi-Score (mod. nach [11]).

Kategorie	Option (%)	Score
Allgemeinzustand (Karnofsky-Index)	schlecht (10-40)	0
	moderat (50-70)	1
	gut (80-100)	2
Anzahl extraspinaler Knochenmetastasen	≥ 3	0
	1-2	1
	0	2
Anzahl Wirbelsäulenmetastasen	≥ 3	0
	2	1
	1	2
Organmetastasen	nicht resezierbar	0
	resezierbar	1
	keine Metastasen	2

Primärtumor	Lunge,		
	Magen		
	Niere,		
	Leber,		0
	Uterus		1
Myelon-Schädigung	Schilddrüse,	2	
	Prostata,		
	Brust,		
	Rektum		
	komplett		0
inkomplett	1		
	keine	2	

*Empfehlung: ≥ 9 radikale Tumorresektion
/ ≤ 5 palliatives Vorgehen*

Der Tokuhashi-Score ist jedoch nicht unumstritten. Der angegebene prädiktive Wert des Scores liegt in großen Studien für mittlere Überlebenszeiten von bis zu 6 Monaten und über 12 Monaten zwar bei > 60%, für Überlebenszeiten von 6-12 Monaten ist er jedoch weit weniger verlässlich (12, 13).

Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass die Knochenstabilität bei dieser Einschätzung keine Berücksichtigung findet. Diese ist jedoch, ebenso wie die Schmerzsituation des Patienten und die Radio- bzw. Chemosensibilität des Tumors, zusätzlich zu beachten, und eine mögliche Wundheilungsstörung zu bedenken.

Frakturrisiko peripherer Knochentumoren

Das Frakturrisiko peripherer Knochentumoren kann mittels Mirels-Score abgeschätzt werden (14) (Tab. 2). Ab 9 Punkten besteht ein Frakturrisiko von > 33%. Der Mirels-Score hat insbesondere vor dem Hintergrund des schlechteren Outcome bei Operationen von pathologischen Frakturen im Gegensatz zum Präventiv-Eingriff seine Berechtigung und wurde durch mehrere Folgestudien bestätigt (15-18). Dies wird auch in der S3-Leitlinie zur supportiven Therapie von onkologischen PatientInnen aufgegriffen (Tab. 3) (19).

Tab. 2: Mirels-Score (mod. nach [14]).

	gering (1 Punkt)	mittel (2 Punkte)	hoch (3 Punkte)
Lage	Obere Extremität	Untere Extremität	peritrochantär
Schmerz	gering	moderat	bei Belastung
Läsion	osteoblastisch	gemischt	osteolytisch
Relation Lyse/ Knochendurchmesser	< 1/3	1/3 bis 2/3	> 2/3

bis 7 Punkte: < 5% Frakturrisiko / 8 Punkte: 15% Frakturrisiko / ab 9 Punkte: > 33% Frakturrisiko

Tab. 3: S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen, April 2017.

10.26.	Konsensbasiertes Statement und Empfehlung
EK	Indikation zur chirurgischen Therapie von ossären Metastasen können sein: <ul style="list-style-type: none"> • Myelonkompression mit neurologischen Symptomen • Pathologische Fraktur • Drohende Fraktur (Frakturrisiko z.B. über Mirels-Score, Spinal Instability Neoplastic Scale) • Solitäre Spätmetastase • Strahlenresistente Osteolysen • Therapieresistente Schmerzen
Abstimmung im Plenum	Starker Konsens

Operative Therapie peripherer Knochenmetastasen

Fällt die Entscheidung zur operativen Therapie, so muss zunächst sichergestellt werden, dass der Allgemeinzustand des Patienten eine Operation zulässt. Im Rahmen der üblichen OP-Vorbereitung können mögliche Probleme wie Anämien, Elektrolytentgleisungen, Leber- und Nierenfunktionsstörungen sowie Koagulopathien erkannt und entsprechend behandelt werden.

Es gilt der Grundsatz, dass die Osteosynthese den Patienten überleben sollte. Hierzu können verschiedene Ansätze gewählt werden. Zur Rekonstruktion großer Defekte kommen Verbund-Osteosynthesen und in zunehmendem Maße insbesondere winkelstabile Platten-Osteosynthesen

zum Einsatz. Durch die flächige Kraftübertragung kann hier eine Primärstabilität erreicht werden. Bei Anwendung von Knochenzement können diesem, zusätzlich zu seiner eigenen Tumortoxizität durch exotherme Polymerisation, Antibiotika oder auch Zytostatika beigemischt werden. Zusätzlich ergibt sich insbesondere bei geringer verbleibender Lebenserwartung der Vorteil, dass ein Einwachsen des Fremdmaterials nicht abgewartet werden muss und das Risiko einer Implantatlockerung bei Tumorprogress minimiert wird.

Bei Dia- oder Metaphysenbefunden großer Röhrenknochen ist jedoch die Marknagel-Osteosynthese die erste Wahl. Auch sie gewährleistet eine hohe Primärstabilität mit vielen Verriegelungsmöglichkeiten, bei gleichzeitig geringer Invasivität. Jedoch ist eine mögliche Tumorzellverschleppung bei der Operationsplanung zu bedenken.

Bei gelenknahen oder intraartikulären Osteolysen bzw. pathologischen Frakturen können Endoprothesen, mit dem Ziel der raschen Schmerzreduktion und postoperativen Mobilisation bei voller Belastbarkeit, indiziert sein (Abb. 2). In seltenen Fällen, z.B. bei ausgedehntem Weichteilbefall oder Infiltration neurovaskulärer Strukturen, kann auch eine Amputation notwendig werden (20).

Abb. 2: Frakturgefährdete Osteolyse am Schenkelhals links bei multilokulär metastasiertem Tumorleiden mit deutlich reduzierter Lebenserwartung.



Besondere Beachtung gebührt der chirurgischen Exzision von solitären Metastasen, denn besonders bei Tumoren renalen Ursprungs kann die ausgedehnte En-bloc-Resektion das Überleben verbessern (21, 22). Jedoch gibt es auch andere Studien, die anmerken, dass das Überleben insgesamt, im Vergleich zu rein stabilisierenden Operationen, nicht signifikant besser sei (23, 24). Unabhängig von der Auswirkung der Art der chirurgischen Therapie auf das Überleben hat die vollständige Resektion jedoch Vorteile für die lokale Tumorkontrolle und die Implantat-Langlebigkeit.

Wirbelsäulenmetastasen

Zwei Drittel aller Knochenmetastasen sind in der Wirbelsäule lokalisiert. Zu 90% kommen diese im Rahmen einer multiplen Metastasierung vor. Insgesamt entwickeln 5-10% aller Tumorpatienten Wirbelsäulenmetastasen und davon erleiden 10% eine Metastasen-bedingte Myelonkompression (25).

Der Beurteilung der Wirbelkörperstabilität kommt somit eine besondere Bedeutung zu. Diese ist in hohem Maße von der Metastasenlokalisierung und -größe abhängig (26). Die radiologische Bildgebung mittels MRT und/oder CT ist somit unverzichtbar. Hierin kann das Ausmaß der Arrosion der Hinterkante und des Pedikels beurteilt werden und eine Beteiligung dorsaler

Strukturen wie der Kostotransversalgelenke ausgeschlossen werden. Taneichi et al. konnten zeigen, dass diese Kriterien direkt mit dem Auftreten von Wirbelkörperfrakturen korrelieren (27).

In der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ wurde zudem die Spinal Instability Neo-plastic Scale (SINS) zur Beurteilung des Frakturrisikos empfohlen (Tab. 4) (28).

Tab. 4: Spinal Instability Neoplastic Scale (SINS) (nach [28]).

SINS-Klassifikation		Score
Lage	junktional (Hinterkopf-C2, C5-C7, T11-L1, L5-S1)	3
	mobiler Rücken (C3-C6, L2-L4)	2
	halbsteif (T3-T10)	1
	steif (S2-S5)	0
Schmerz	ja	3
	vereinzelt Schmerzen, aber nicht mechanisch	1
	schmerzfremde Läsionen	0
Knochenmetastasen	lytisch	2
	gemischt (lytisch/plastisch)	1
	plastisch	0
Radiographische spinale Ausrichtung	Subluxation/Translation eingestellt	4
	De-novo Deformation (Kyphose/Skoliose)	2
	normale Ausrichtung	0
Wirbelkörpereinbruch	> 50% Zerfall	3
	< 50% Zerfall	2
	kein Zerfall von > 50% des Körpers involviert	1
	keine der bereits oben genannten	0
Posterolateraler Einfluss auf spinale Elemente	bilateral	3
	unilateral	1
	weder noch	0

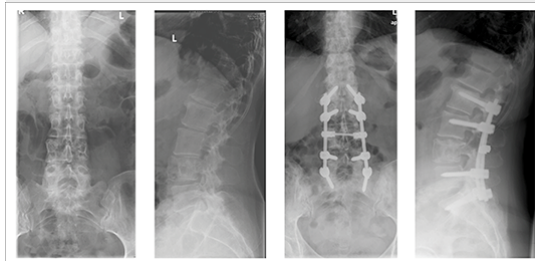
Die intraspinale Metastasenausdehnung kann bildmorphologisch in 4 Grade eingeteilt werden (0=kein Kontakt zum Myelon, 1=Kontakt zum Myelon, aber ohne Deformation, 2=Myelonkompression, liquorumpfüllt, 3=Myelonkompression, nicht liquorumpfüllt). In einer Studie von Bilsky et al. wird hierzu die T2-gewichtete MRT-Aufnahme als am verlässlichsten bewertet (Reliabilität 0,6-0,8) (29). Ob diesedeskriptive Betrachtung jedoch mit einem möglichen

Einfluss auf das Outcome des Patienten einhergeht, ist umstritten und Zustand aktueller Forschung.

Therapie von Wirbelsäulenmetastasen

Als operative Standardverfahren bei kurativer Therapieintention oder beim spinalen Notfall kommen je nach Metastasenlokalisation und -ausdehnung sowohl die ventrale als auch die dorsale Dekompression und Stabilisation (Abb. 3) oder eine Kombination beider in Betracht (3, 30). Zu beachten ist hierbei, dass ein ausschließlich ventraler Eingriff stets mit einem Wirbelkörperersatz und gegebenenfalls dem zusätzlichen Einsatz einer winkelstabilen Platte verbunden ist. Beide Verfahren ermöglichen einer radikale Dekompression inkl. Tumordebulking bei gleichzeitig wiederhergestellter Stabilität bei einem möglichst kurzen stationären Aufenthalt.

Abb. 3: Osteolytische Destruktion LWK 4 mit hochgradiger Frakturgefährdung und dorsaler transpedikulärer Stabilisation.



Zur palliativen Therapie bei pathologischen Wirbelfrakturen ohne segmentale Instabilität kann auf minimalinvasive Verfahren wie die Kyphoplastie zurückgegriffen werden (31). Diese muss jedoch immer in Bereitschaft zur offenen Wirbelsäulen Chirurgie erfolgen. Vor allem der Zement-Austritt ist eine häufige Komplikation. Besonders eine Hinterkanten-Beteiligung, eine große Zementmenge und eine geringe Zement-Viskosität können zu Zement-Austritt und in 2-8% der Fälle auch zu einer Zement-assoziierten Myelo-/Radikulopathie führen (32).

Als alternatives Verfahren kommt z.B. die Radiofrequenzablation in Betracht. Studien zufolge ist die Schmerzreduktion mit der Kyphoplastie vergleichbar. Zusätzlich findet auch eine lokale Tumorkontrolle statt. Inwiefern diese jedoch das Outcome verbessert, ist noch nicht abschließend geklärt (33, 34).

Postoperative Behandlung

Die schnelle Mobilisation des Patienten hat höchste Priorität, sodass eine physiotherapeutische Übungsbehandlung schnellstmöglich nach der Operation begonnen werden sollte. Auch wird so, in Kombination mit den üblichen Antikoagulanzen, eine mögliche Thromboembolie effektiv verhindert.

In vielen Fällen schließt sich eine ambulante Radio-/Chemotherapie an die operative Therapie an.

Diese sollte jedoch (zur Vermeidung von Wundheilungsstörungen) erst nach Abschluss der Wundheilung erfolgen.

Zusammenfassung

Letztendlich muss festgehalten werden, dass die prophylaktische Versorgung bei Frakturgefahr eindeutig die Methode der Wahl darstellt. Die genaue Art der Versorgung ist abhängig von der Lokalisation der Metastase(n), dem neurologischen Befund, der Gesamtprognose und dem Ansprechen auf eine adjuvante Therapie. Ein interdisziplinäres Behandlungskonzept ist somit für eine erfolgreiche Therapie unabdingbar.

Interessenkonflikte: Es besteht kein Interessenkonflikt.



Univ.-Prof. Dr. med. Karl-Stefan Delank

Department für Orthopädie, Unfall- und
Wiederherstellungschirurgie
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Ernst-Grube-Straße 40
06120 Halle
(Saale)

Tel.: 0345/557-4805

E-Mail: stefan.delank@uk-halle.de

Dr. med. Josef Baghdadi



Department für Orthopädie, Unfall- und
Wiederherstellungschirurgie
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Ernst-Grube-Straße 40
06120 Halle (Saale)

Tel.: 0345/557-1641

E-Mail: josef.baghdadi@uk-halle.de

ABSTRACT

K.-S. Delank, J. Baghdadi, Department für Orthopädie, Unfall- und Wiederherstellungschirurgie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Malignant metastases are the most common tumors of the bone. Their correct treatment is getting more and more relevant due to the increasing prevalence in an aging population. Possible treatment methods are various and include conservative strategies, minimally invasive techniques, like radiofrequency ablation, as well as surgical resection and stabilization. Precise medical indications should take the circumstances of the individual, the wishes and needs of the patient into account. This article presents an overview of the current scientific landscape of metastatic bone surgery and demonstrates various treatment options.

Keywords: *Metastases, bone surgery, mimimally invasive techniques*